

⑩ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 38 06 008 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 38 06 008.6  
㉑ Anmeldetag: 25. 2. 88  
㉒ Offenlegungstag: 8. 9. 88

⑤ Int. Cl. 4:  
**A61M 1/34**  
A 61 B 5/14  
G 01 N 33/50  
G 01 N 33/66

Behördeneigentum

DE 3806008 A1

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①  
25.02.87 US 18616

⑦① Anmelder:  
Ash Medical Systems Inc., West Lafayette, Ind., US

⑦④ Vertreter:  
Wuesthoff, F., Dr.-Ing.; Frhr. von Pechmann, E.,  
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Bahrens, D., Dr.-Ing.; Goetz,  
R., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Hellfeld von, A.,  
Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦② Erfinder:  
Ash, Stephen R., Lafayette, Ind., US; Janle-Swain,  
Elsa M., West Lafayette, Ind., US

⑥④ Kapillarfiltrations- und Sammelvorrichtung und Verfahren zur Langzeitüberwachung von Blutbestandteilen

Blutbestandteile, insbesondere Zucker, wurden bisher entweder im Urin bestimmt, was ungenau ist, oder durch Blutentnahme aus der Vene oder der Fingerkuppe. Diese Verfahren sind nicht geeignet zur kontinuierlichen Überwachung des Gehalts an der betreffenden Komponente. Die kontinuierliche Überwachung kann leicht erreicht werden durch Kapillarfiltration und Sammeln eines Ultrafiltrats des Blutes. Diese Filtration geschieht über ein Filter aus Hohlfasern, die im Inneren eines interstitiellen Raums in Flüssigkeitskommunikation mit Blutkapillaren implantiert sind. Das Ultrafiltrat wird durch das Filter in einen Ultrafiltratkollektor außerhalb des Körpers mit Hilfe eines Vakuums gezogen und anschließend untersucht.



Fig.1

DE 3806008 A1

## Patentansprüche

1. Kapillarfiltrations- und Sammelvorrichtung zur Überwachung eines physiologischen Bestandteils des Blutes, aus einem Filtrationsmittel zur Gewinnung eines Plasma-Ultrafiltrats aus Blutkapillaren in einem interstitiellen Raum innerhalb des Körpers, umfassend ein poröses Filter aus einem Material, das ein Langzeitverweilen im Körper erlaubt, wobei das Filter innerhalb des Körpers in Flüssigkeitskommunikation mit Blutkapillaren in dem interstitiellen Raum steht und einer Porendurchlässigkeit von nicht mehr als etwa 300 000 Dalton besitzt;  
einem Ultrafiltratkollektor, umfassend einen länglichen Schlauch, der mit dem Filter in Flüssigkeitskommunikation verbunden ist und sich nach dem Äußeren des Körpers hin erstrecken kann, wenn das Filter innerhalb des Körpers implantiert ist, und einem einen negativen Druck erzeugendes Mittel, um das Plasma-Ultrafiltrat durch das Filter zu saugen und in dem Ultrafiltratkollektor zu sammeln.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Filter eine oder mehrere polymere Hohlfasern umfaßt.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung mehrere polymere flache Membranen umfaßt.
4. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Filter 2 bis 7 Fasern umfaßt.
5. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Filter 2 Fasern umfaßt, die Schlingen bilden und sich von dem Ultrafiltratkollektor aus erstrecken.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Filter eine poröse Außenseite mit einer Porendurchlässigkeit von nicht mehr als 100 000 Dalton besitzt.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Filtermittel geeignet ist, ein Plasma-Ultrafiltrat und Gas von den Blutkapillaren in einem interstitiellen Raum innerhalb eines Körpers abzufiltrieren.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Filter und das einen negativen Druck erzeugende Mittel geeignet sind, das Plasma-Ultrafiltrat und Gas durch das Filter in den Ultrafiltratkollektor mit einem Volumenverhältnis von Gas zu Ultrafiltrat von ungefähr 10:1 zu filtrieren.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Filter eine Porendurchlässigkeit von nicht mehr als 50 000 Dalton und nicht weniger als 1000 Dalton besitzt.
10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Porendurchlässigkeit 30000 bis 50000 Dalton beträgt.
11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich aufweist ein Mittel zur Sicherung der Lage des Filters im Inneren des Körpers, umfassend eine poröse oder texturierte Muffe, die um den Schlauch herumgeht und mit dem angrenzenden Körpergewebe verträglich ist und ein Einwachsen von faserigem Gewebe ermöglicht, wenn sie an dieses angenähert ist.
12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Schlauch einen

inneren Durchmesser besitzt, der den Durchgang von Plasma-Ultrafiltrat in einzelnen Flüssigkeitstropfen erlaubt, die durch Gas voneinander getrennt sind.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der innere Durchmesser weniger als 0,3 cm (0,115 inch) beträgt.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das den negativen Druck erzeugende Mittel eine Rollpumpe ist.

15. Verfahren zur kontinuierlichen Langzeitüberwachung des Gehalts des Blutes an einem physiologischen Bestandteil, umfassend,

Implantation eines porösen Membranfilters in einen interstitiellen Raum in Flüssigkeitskontakt mit Blutkapillaren, Gewinnung eines Ultrafiltrats von Blut aus den Kapillaren durch Anlegen eines negativen Drucks auf das poröse Membranfilter, um das Ultrafiltrat aus den Kapillaren durch das Filter mit der gewünschten Fließgeschwindigkeit abzusaugen, Sammeln des Ultrafiltrats in einem außerhalb des Körpers befindlichen Reservoir und

Untersuchen des Ultrafiltrats zur Messung eines bestimmten physiologischen Bestandteils davon.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Glukosegehalt des Blutes gemessen wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Filter- und Sammelstufe das Filtrieren des Ultrafiltrats zusammen mit Gas und Sammeln im Inneren des Reservoirs in Form von Flüssigkeitstropfen oder Kugeln umfaßt, die durch das Gas getrennt sind.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Volumenverhältnis von Gas zu Ultrafiltrat etwa 10:1 beträgt.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Filterstufe mit einer Durchflußgeschwindigkeit von etwa 20 bis 500 µl/h durchgeführt wird.

20. Kapillarfiltrations- und Sammelvorrichtung, aus einem Filter, umfassend mindestens eine Hohlfaser, die geeignet ist, lange in einem interstitiellen Raum innerhalb des Körpers in Flüssigkeitskommunikation mit Blutkapillaren zu verbleiben, und ein poröse äußere Oberfläche mit Porengröße kleiner etwa 300 000 Dalton besitzt;

einem Ultrafiltratkollektor, umfassend einen Schlauch, der mit dem Filter in Flüssigkeitskommunikation verbunden ist und geeignet ist, sich nach dem Äußeren des Körpers hin zu erstrecken, wenn das Filter in einem interstitiellen Körperraum implantiert ist, und

einem einen negativen Druck entwickelndes Mittel zum Abziehen eines Ultrafiltrats von Blut durch das Filter und in den Ultrafiltratkollektor mit einer gewünschten Fließgeschwindigkeit im Bereich von etwa 20 bis 500 µl/h.

## Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich allgemein auf medizinische Vorrichtungen und Verfahren zur Überwachung von physiologischen Parametern des Körpers und insbesondere solche Vorrichtungen und Verfahren, die geeignet sind zur Überwachung des Gehalts an verschiedenen physiologischen Bestandteilen im Blutstrom über einen langen Zeitraum.

6 Millionen Amerikaner leiden an Diabetes mellitus. Nach einem bestimmten Schema ist es notwendig, daß alle diese Patienten ihre Blutzuckergehalte überwachen, um ihre Krankheit unter Kontrolle zu halten. Diese Überwachung wird erreicht, durch Untersuchung des Urins, der indirekt den Blutzucker angibt, durch Blutzuckeruntersuchungen in bestimmten Zeitabständen, durch Blutentnahme aus der Vene oder Überwachung des Glukosegehalts im Blut durch Blutentnahme aus der Fingerspitze und Analyse mit Hilfe eines Teststreifens. Mit der Untersuchung des Urins sind viele Ungenauigkeiten verbunden und viele Patienten sind nicht bereit, eine angemessene Anzahl an Bluttests durchzuführen aufgrund des damit verbundenen Schmerzes. Das Ergebnis ist, daß viele Diabetiker keine gute Einstellung des Blutzuckers erreichen.

Es zeigt sich immer mehr, daß eine mangelhafte Einstellung des Blutzuckers ein grundlegender Faktor für die Entwicklung von sekundären Komplikationen bei Diabetes ist. Dieses sekundären Komplikationen spielen eine große Rolle bei der Krankheitsentwicklung und Mortalität. 20 bis 25% des Nierenversagens werden durch Diabetes hervorgerufen. Etwa 5000 Diabetiker werden jährlich blind und bei etwa 20 000 sind Amputationen notwendig. Diabetes erhöht die Gefahr von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetiker leiden an schmerzhaften und manchmal zu Arbeitsunfähigkeit führenden Neuropathien.

Die wirtschaftlichen Kosten für die Behandlung der sekundären Komplikationen von Diabetes sind extrem hoch. Die laufenden Kosten der Dialyse bei Nierenversagen betragen etwa 25 000 pro Patient jährlich. Die jährlichen Krankenhauskosten für Amputationen betragen zur Zeit etwa 250 Millionen Dollar. Die Zahlungen für Arbeitsunfähigkeit und Rehabilitation für blinde Diabetiker kosten etwa 45 Millionen jährlich. Die besten Aussichten für die Verringerung der Morbidität und Mortalität von Diabetikern liegt in technischen Entwicklungen, die eine bessere Einstellung des Blutzuckers ermöglichen. Insulininfusionspumpen und die zu Hause durchführbare Fingerspitzenblutzuckerüberwachung sind Schritte in diese Richtung. Die Entwicklung einer implantierbaren Glukoseüberwachungs-Vorrichtung würde die Blutzuckerüberwachung zu Hause einfacher, weniger schmerzhaft und für Diabetiker annehmbarer machen. Das wäre ein wichtiger Schritt in Richtung einer Verbesserung der Blutzuckerüberwachung, da sie sehr viel mehr Informationen liefern würde als sie nach jedem zur Zeit üblichen Verfahren erreichbar sind. Die stark verbesserte Kenntnis der Blutzuckergehalte, die durch ein implantierbares Überwachungssystem erhalten wird, würde eine Analyse der grundlegenden kinetischen Parameter des Insulins bei jedem Patienten ermöglichen, z. B. die Insulin-Empfindlichkeit und Halbwertszeit. Außerdem könnte ein zuverlässiger Langzeitglukosesensor mit automatischen Insulininfusionssystemen, wie sie bereits verfügbar sind, kombiniert werden unter Bildung eines "künstlichen Pankreas". Mit einer derartigen Vorrichtung wäre es möglich, die Blutzuckergehalte innerhalb normaler Grenzen zu halten, ohne daß der Patient stark eingreifen muß.

Das einzige für die stationäre Anwendung geeignete Gerät zur konstanten Blutzuckerüberwachung auf den Markt ist der Biostator von Miles Lab, Inc. Elkhart, Indiana. Dieses Gerät zieht kontinuierlich Blut ab und überwacht die Blutzucker-Konzentration und infundiert Insulin als Antwort auf den Blutzuckergehalt. Ein derartiges Instrument ist sehr teuer und daher nur in wenigen

Krankenhäuser verfügbar. Außerdem ist, da die Biostator-Vorrichtung einen kontinuierlichen Blutstrom erfordert, der dem Patienten nicht zurückgeführt wird, die Zeit über die ein solches Instrument angewandt werden kann, begrenzt und es treten auch Probleme und Gefahren durch den Zugang zu den Blutgefäßen auf.

Es wurden verschiedene Versuche unternommen, um einen implantierbaren Glukosesensor zu entwickeln. Die meisten Versuche nutzen eine chemische Reaktion der Glucose aus, durch die tatsächlich die Glukose bei dem Meßverfahren verbraucht wird. So sind sie empfindlich gegenüber dem Massenübergangskoeffizienten von Glukose in den Sensor. Faseriges Gewebe um den Sensor verändert die Eichung der Vorrichtung. Zweitens leiden solche Vorrichtungen mit Enzymkomponenten an einem Abbau des Enzyms nach einigen Tagen der Anwendung.

Enzymatische Glukoseelektroden verwenden ein immobilisiertes Enzym, Glukoseoxidase, das selektiv mit Glukose reagiert in Verbindung mit einer ionenselektiven Elektrode, die die Abnahme eines der Reaktionspartner ( $O_2$ ) mißt, wie angegeben von Gough D. A. et al, "Progress toward a potentially implantable, enzyme-based-glucose sensor", *Diabetes Care* 5:190-198, 1982 oder die Zunahme eines der Produkte ( $H_2O_2$ ). Die Veränderung der Spannung oder des Stroms an der Elektrode kann angewandt werden, um kinetische Messungen durchzuführen oder der Strom oder die Spannung im Gleichgewicht können für Gleichgewichtsmessungen ausgenutzt werden, wie angegeben von Guilbault G. G. in "Enzymatic glucose electrodes". *Diabetes Care*, 5:181-183, 1982.

Ein elektroenzymatischer Sensor, wie er angegeben ist in Clark et al. "Implanted electroenzymatic glucose sensors" *Diabetes Care* 5:174-180, 1982 umfaßt die enzymatische Oxidation von Glukose durch Glukoseoxidase und die Bildung von  $H_2O_2$ . Das  $H_2O_2$  wird voltametrisch mit einer Platinelektrode gemessen. Der durch  $H_2O_2$  erzeugte Strom ist direkt proportional der Glukose im Blut, Plasma oder Gewebeflüssigkeit im Bereich von 0-100 mg/dl. Höheren Glukosekonzentrationen tritt eine nicht lineare Zunahme des Stroms mit zunehmender Glukosekonzentration auf.

Ein elektrochemischer-Glukoseoxidase-Sensor der die Bildung von  $H_2O_2$  nachweist, wurde in Nadelform hergestellt und funktionierte bis zu 3 Tagen in subkutanem Gewebe, wie es angegeben ist in der Veröffentlichung von Shichiri M. et al, "Use of wearable artificial pancreas to control diabetes", *Progress in Artificial Organs* 782-787, 1983. Wenn dieser Sensor mit einem Mikrocomputer und einem Insulin-Infusions-System gekuppelt wurde, wurde eine Glukosesteuerung erreicht, die besser war als sie mit konventionellen Behandlungen erreicht werden konnte. Nach drei Tagen trat eine Fixierung von Proteinen und Blutkörperchen an der Membran der Elektrode auf, was zu einer verschlechterten Funktion führte.

Ein auf  $O_2$  empfindlicher, enzymatischer Glukosesensor, der in eine Arterien-Venen-Verbindung eingesetzt werden kann, ist in der folgenden Veröffentlichung angegeben: Kondo T. et al, "A miniature glucose sensor, implantable in the blood stream", *Diabetes care* 5:218-221, 1982. Dieser Sensor kann 200 Stunden mit einem Aktivitätsverlust von 10% funktionieren. Eine andere Veröffentlichung, nämlich Ikeda et al, "Comparison of  $O_2$  electrode type and  $H_2O_2$  electrode type as a glucose sensor for the artificial B-cell", *Prog. in Artificial Organs* 773-777 1983 vergleicht die in vivo Funktion

des O<sub>2</sub>-Sensors mit einer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Elektrode in einem vaskulären Zugang und es zeigt sich, daß die O<sub>2</sub>-Elektrode besser auf Änderungen des Blutglukosegehalts anspricht. Dieser Sensor ist jedoch nicht praktikabel aufgrund der erheblichen Gefäßchirurgie, die erforderlich ist, um die Verbindung herzustellen.

Ein anderer Versuch, einen Glukosesensor herzustellen, ist ein katalytischer Elektrodensensor auf der Grundlage der elektrochemischen Oxidation von Glukose an einer Platinelektrode. Über derartige Sensoren wird in den folgenden Veröffentlichungen berichtet: Lerner H et al: "Measurement of glucose concentration with a platinum electrode". *Diabetes Care* 5,229–237, 1982; Lewandowski J. J. et al: "Amperometric glucose sensor Short term in vivo test", *Diabetes Care* 5, 238–244, 1982. Die angelegte Spannung wird verändert und der als Reaktion darauf auftretende Strom wird gemessen. Die Strom-Spannungs-Kurve variiert mit der Glukosekonzentration. Andere Substanzen, wie Aminosäuren und Harnstoff können das Ausgangssignal dieses Sensors verändern, aber die Anwendung einer kompensierten Nettoladungsmethode zur Bewertung des Ansprechens verbessert die Empfindlichkeit. Ein anderes Problem ist eine Veränderung aufgrund des Verlustes der katalytischen Aktivität über die Zeit. Insgesamt hat diese Art von Sensor nicht die Objektivität oder Empfindlichkeit gezeigt, die erforderlich ist, für einen anwendbaren Glukosesensor.

Verschiedene andere Technologien für Glukosesensoren hängen ab von den chemischen oder physikalischen Eigenschaften der Glukose, wie ihrer Affinität zu Lectinen, wie sie beschrieben ist in Schultz J. S. et al. "Affinity sensor: A new technique for developing implantable sensors for glucose and other metabolites, *Diabetes Care* 5,245–253, 1982; Ihrer optischen Rotation in Lösung, wie sie beschrieben ist in Rabinovitch B. et al. "Non-invasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye: Part I Measurement of very small optical rotations, *Diabetes Care* 5, 254–258, 1982 und March W. F., et al: Non-invasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye: Part II, Animal studies and the scleral lens, *Diabetes Care* 5, 259–265, 1982 oder ihrer osmotische Wirkung, wie sie beschrieben ist in Janle-Swain E. et al. "A hollow fiber osmotic glucose sensor", *Diabetes* 33: Supp. 1, 176A, 1984. Bei diesen Vorschlägen wird keine Glukose verbraucht, sie hängen vielmehr ab von der Glukose-Konzentration an der Stelle der Vorrichtung, die ein Gleichgewicht mit der Gewebeglukose erreicht. Keine dieser Vorrichtungen hat sich als vollständig befriedigend erwiesen.

In der Studie von Schulz et al. ist ein Überwachungssystem offenbart, das aufgrund der Fähigkeit von Glukose und einem mit Fluorescein markierten Dextran beruht, eine Konkurrenzreaktion mit dem Lectin Concanavalin A (Con A) einzugehen. Con A kann an die Innenseite einer Hohl-faser gebunden werden, durch die Glukose diffundieren kann. Mit Fluorescein markiertes Dextran wird zu der Innenseite der Faser zugesetzt. Die Menge an mit Fluorescein markiertem Dextran, die von dem Con A verdrängt wird, wird mit Hilfe eines optischen Argonlaser-Fasersystems gemessen. Dieses System spricht auf Unterschiede in der Glukosekonzentration in vitro an, es wurde jedoch weniger als die theoretische Reaktion erreicht. In vitro Tests haben gezeigt, daß das Con A 8 Tage an die Fasern gebunden bleiben kann.

Eine andere Untersuchung, von Shichiri M. et al. "Telemetry glucose monitoring device with needle type glu-

cose sensor: A useful tool for blood monitoring in diabetic individuals", *Diabetes Care* 9, 298–301, 1986 bestätigt, daß Messungen von Glukose in dem subkutanen Gewebe kein ausreichendes Maß für den Blutzucker-gehalt ergeben. Diese Studie beschreibt einen Zusammenhang bei diabetischen Patienten zwischen Gewebeglukose und Blutglukose mit einem Korrelationskoeffizienten im Bereich von 0,89 bis 0,95. Diese Arbeit weist auf eine 5 minütige Verzögerung zwischen Änderungen in der Blutglukose und der Glukose im subkutanen Gewebe hin, wobei die Gewebeglukose um 6 bis 22% niedriger ist als die Blutglukose. Diese Abnahme der subkutanen Glukose gegenüber der Blutglukose beruht auf dem Metabolismus von Glukose durch das subkutane Gewebe. Der Gehalt an Glukose, der erhalten wird, hängt ab von der metabolischen Geschwindigkeit des subkutanen Gewebes, dem Blutstrom, dem Grad des faserigen Gewebes in dem Raum und der Flüssigkeitsübergangs-Geschwindigkeit über die Kapillarwand.

Das Ziel aller dieser Untersuchungen war es, Sensoren für eine permanente subkutane Platzierung zu entwickeln. Zur Zeit existiert kein implantierbarer Glukosesensor, der über einen ausgedehnten Zeitraum in vivo funktioniert. Es gibt eine Anzahl von Sensoren, die in vitro funktionieren und einige, die einige Tage gut in vivo funktionieren, aber es hat sich keiner über einen längeren Zeitraum als wirksam erwiesen. Die Messung des Blutzucker-gehalts wird von diabetischen Patienten zu Hause durch die Fingerkuppenmethode durchgeführt. Ein Tropfen Blut wird auf einen Papierstreifen aufgebracht, der mit Glukoseoxidase und einem Chromophor imprägniert ist. Die durch die Glukose in dem Blut hervorgerufene Farbänderung wird visuell oder mit Hilfe eines kleinen, in der Hand gehaltenen Reflektometers bestimmt. Im Krankenhaus kann der Blutzucker am Bett nach dem gleichen Fingerkuppen-Teststreifen-Verfahren durchgeführt werden, wie es für den Patienten zu Hause angewandt wird, oder es werden Proben venösen Blutes automatisch im Labor untersucht, wobei Glukoseanalyseinheiten angewandt werden, die üblicher Weise auf spektrophotometrischen und elektrokatalytischen Verfahren beruhen.

Ein Kapillarfiltrations- und Sammelsystem zum Langzeitsammeln eines Ultrafiltrats von Blut nach einer Ausführungsform der Erfindung umfaßt ein poröses Filter aus einem Material, das geeignet ist, lange Zeit im Inneren des Körpers in Flüssigkeitskommunikation mit Kapillaren offen zu bleiben und eine Porendurchlässigkeit von nicht mehr als etwa 300 000 Dalton besitzt. Es ist ferner ein Kollektor bzw. Sammelbehälter für das Ultrafiltrat vorgesehen, der mit dem Filter in Flüssigkeitskommunikation verbunden ist und sich nach dem Äußeren des Körpers hin erstreckt, wobei das Filter innerhalb des Körpers implantiert ist. Eine ein Vakuum erzeugende Vorrichtung ist ebenfalls vorgesehen, um das Ultrafiltrat durch das Filter und in die Sammelvorrichtung für das Ultrafiltrat zu ziehen.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur kontinuierlichen Überwachung des Gehaltes des Blutes an einem physiologischen Bestandteil des Blutes. Nach einer Ausführungsform des Verfahrens wird ein poröses faseriges Filter innerhalb des Körpers in Flüssigkeitskommunikation mit den Blutkapillaren implantiert. Eine günstige Stelle für die Implantation des Filters ist das subkutane Gewebe, wo es Flüssigkeit durch die Kapillarwände und durch das gelatinöse subkutane Gewebe abzieht. Andere Möglichkeiten für die Implantation sind im Muskel der Darmwand oder das Peritoneum. Ein

Blutultrafiltrat wird aus den Kapillaren filtriert, indem ein negativer Druck im Inneren des porösen Filters erzeugt wird, der dafür sorgt, daß das Ultrafiltrat durch Konvektion aus den Kapillaren durch das Filter mit der gewünschten Fließgeschwindigkeit hindurchfließt. Das Ultrafiltrat wird dann in einem Reservoir gesammelt, das sich außerhalb des Körpers befindet, von wo es periodisch entfernt wird, um eine chemische Messung eines physiologischen Bestandteils, wie Glukose, in dem Ultrafiltrat zu ermöglichen. Wahlweise wird Flüssigkeit abgezogen und sofort in eine Meßvorrichtung überführt.

Die Vorrichtung und das Verfahren nach der Erfindung führen zu einer einzigartigen Lösung des Problems der kontinuierlichen Blutzuckermessung. Bei anderen Versuchen bei der Entwicklung eines implantierbaren Glukosemonitors sollte das gesamte System implantierbar gemacht werden. Dadurch daß das System zum Abziehen der Flüssigkeit intern und das Meßsystem extern ist, werden viele der Probleme überwunden, die bei einem vollständig implantierbaren System auftreten und die Möglichkeiten für die Glukosemessungen werden vermehrt. Zu diesen Möglichkeiten gehören das optische Teststreifenverfahren zur Messung von Glukose. Derartige Verfahren, die weit entwickelt sind, erfordern verbrauchbare Mengen (an Blut) und sind gut geeignet zur Anwendung in einem externen System. Es gibt auch andere Möglichkeiten für externe Meßsysteme, wie die Anwendung von katalytischen Enzymelektroden. Diese besitzen eine begrenzte in vivo Lebenszeit, die ihre wirksame Verwendung in einem implantierbaren Sensor begrenzt, sie können jedoch bei der äußeren Anwendung leicht ersetzt werden. So können sie, wenn sie erfindungsgemäß angewandt werden als geeignete Alternative für Papierstreifen zur Glukosemessung außerhalb des Körpers angewandt werden.

Das implantierbare Fasersystem nach der Erfindung besitzt eine große potentielle Anwendungsmöglichkeit für Diabetiker zur Selbstüberwachung der Glukosegehalte zu Hause. Patienten können ihren Glukosegehalt zu Hause messen unter Anwendung üblicher im Handel erhältlicher Streifen und Reflektometer und zwar bis zu 6mal in der Stunde, ohne daß die Notwendigkeit besteht, sich selbst zu stechen und Blut zu entnehmen. Wahlweise kann der Patient den Probensammler bzw. Kollektor tragen bzw. anschließen, der Proben über einen Zeitraum von 3 bis 5 Stunden sammelt. Flüssigkeitsproben in dem Kollektor können zu einer günstigen Zeit, entweder von dem Patienten oder in der Praxis des Arztes untersucht werden. Der Kollektor kann mit einem optischen Überwachungssystem verwendet werden, das in der Entwicklung ist und das automatisch Proben entnimmt und untersucht und die Probe mathematisch in Beziehung zu der Sammelzeit setzt. Manuelle Analysen von Proben aus dem Kollektor sind auch möglich nach üblichen Verfahren. Die Schmerzlosigkeit eines solchen Überwachungssystems eröffnet die Möglichkeit einer besseren Steuerung des Diabetes, da es vermutlich zuverlässiger angewandt wird.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann auch in der Klinik angewandt werden. Eine Version für die Intensivpflege könnte Glukosemessungen kontinuierlich durchführen, unter Anwendung eines gleichartigen implantierbaren Filters, wie es bei ambulanten Patienten angewandt wird. Da nur kleine Mengen Ultrafiltrat für die Analyse der Glukosegehalte nach der Erfindung erforderlich sind und da die Vorrichtung sich nicht innerhalb der Blutgefäße befindet und da keine roten Blutkörper-

chen verloren gehen, stellt die einzige Grenze für die Zeitdauer, über die die erfindungsgemäße Vorrichtung angewandt werden kann, die Lebensdauer der Filtereinheit im Körper dar. Da das Filtrat eine klare Flüssigkeit und nicht Blut ist, ist die chemische Analyse leichter. Ein automatischer Glukosemonitor zum klinischen Gebrauch im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung wäre weniger kompliziert und daher weniger teuer als Glukoseüberwachungssysteme mit Hilfe kontinuierlicher Blutentnahme über die Vene, wie die Biostator-Vorrichtung, wodurch das System für mehr Krankenhäuser erschwinglich würde. Eine solche Vorrichtung kann identisch sein mit einer solchen wie sie für die intermittierende Analyse von Proben aus dem oben angegebenen Sammel-Reservoir angewandt wird.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht eine verbesserte Steuerung des Blutzuckers gegenüber der derzeitigen klinischen Praxis der Blutentnahme aus der Vene oder aus der Fingerkuppe bei der Überwachung der Glukose bei Diabetes. Die Glukoseüberwachung kann nahezu in jedem beliebigen Zeitintervall durchgeführt werden. Die Unannehmlichkeit des wiederholten Einstichs in die Vene oder Fingerkuppe wird vermieden ebenso wie das Erfordernis, daß das Laborpersonal in bestimmten Zeitabständen den Patienten aufsucht, um Blut zu entnehmen. Außerdem tritt keine Verzögerung auf, wie dies der Fall ist, wenn die Glukosekonzentration im Labor bestimmt wird. Entscheidungen über die Behandlung können sehr viel schneller getroffen werden und die Zeit, die erforderlich ist, um eine gute Glukoseeinstellung zu erzielen, wird verkürzt. Eine verbesserte Einstellung führt in den meisten Fällen zu einer beschleunigten Genesung und verkürzt die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Eine wirksame Möglichkeit, die Daten zu speichern und abzurufen würde ebenfalls bedeuten, daß die Information leicht zugänglich ist, wann immer sie erforderlich ist.

Neben der Überwachung von Glukose kann die vorliegende Erfindung auch geeignet sein zur Überwachung und Messung des Gehaltes an anderen physiologischen oder pharmakologischen Substanzen im Blut. Einige Voruntersuchungen haben gezeigt, daß Natrium und Kalium unter Anwendung der Kapillarfiltration und Sammeltechnik nach der Erfindung überwacht werden können. Die Messung von BUN-, Drogen- oder Hormongehalten und kapillaren Blutgasen ( $\text{CO}_2$  und  $\text{O}_2$ ) sind andere mögliche Anwendungsgebiete für einen Kapillarfiltratkollektor. Solche Systeme wären sehr kosteneffektiv und würden eine nahezu konstante klinische Überwachung ermöglichen, ohne die Notwendigkeit in bestimmten Zeitabständen Venenblut zu entnehmen. Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann besonders angewandt werden bei Neugeborenen oder pädiatrischen Patienten, wo die Blutentnahme schwierig ist und Erfahrung verlangt. Es ist folglich Aufgabe der Erfindung, ein verbessertes Verfahren und eine Vorrichtung zur Überwachung des Blutgehaltes an einem physiologischen Bestandteil des Blutes zur Verfügung zu stellen.

Die Erfindung wird anhand der beiliegenden Figuren beispielhaft erläutert.

Fig. 1 zeigt einen auseinandergezogenen Aufriß der Kapillarfiltratvorrichtung nach der Erfindung;

Fig. 1a ist eine vergrößerte auseinandergezogene perspektivische Ansicht und zeigt einen Ausschnitt der in der Figur angegebenen Fasern;

Fig. 1b ist eine vergrößerte auseinandergezogene perspektivische Ansicht und zeigt eine Ausführungs-

form des erfindungsgemäßen Filters mit zwei Fasern in Schleifenanordnung;

Fig. 2 ist eine schematische Ansicht der Kapillarfiltervorrichtung, wobei der Filterteil sich innerhalb eines Körpers befindet und die Vorrichtung mit einem schlangenförmigen Rohr-Kollektor und einer Spritze, die den Kollektor evakuiert, versehen ist;

Fig. 3 und 4 sind Diagramme, die die Beziehung zwischen der Blutglukose und der Gewebeglukose zeigen, wie sie bei Versuchstieren unter Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung gefunden wurde;

Fig. 5 bis 7 zeigen aufeinanderfolgende Zustände bei der Implantation;

Fig. 8 zeigt eine schematische Darstellung der Kapillarfiltervorrichtung, wobei der Filterteil sich innerhalb eines Körpers befindet und die Vorrichtung mit einer Rollpumpe versehen ist;

Fig. 9 ist eine auseinandergezogene perspektivische Ansicht und zeigt eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Filters mit zwei flachen Membranen.

Zur Erleichterung des Verständnisses der Prinzipien der Erfindung wird nun auf die in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsformen Bezug genommen und es wird eine spezielle Terminologie angewandt, um diese zu beschreiben. Selbstverständlich liegen solche Veränderungen, Modifikationen und andere Anwendungsgebiete der erfindungsgemäßen Prinzipien im Rahmen der Erfindung.

Der Grundgedanke der vorliegenden Erfindung zur Lösung des Problems einer langandauernden Glukoseüberwachung besteht darin, einen negativen Druck an Ultrafiltrationsfasern anzulegen, die in interstitiellen Räumen, wie subkutanen Gewebe implantiert sind und Plasma-Ultrafiltrat aus den Blutkapillaren in der Region um die Fasern herum abzusaugen. Die Fasern entfernen das Plasma-Ultrafiltrat durch Konvektion. Die Flüssigkeit verläßt schnell die Blutkapillaren, durchdringt den interstitiellen Raum zwischen den Kapillaren und dem Faserfilter und tritt in das Filter ein.

Bei dem konvektiven Übergang von Flüssigkeit durch Membranen bleiben Chemikalien, die kleiner sind als die Porendurchlässigkeit der Membranen in der gleichen Konzentration auf jeder Seite der Membran. Die Porendurchlässigkeit der Blutkapillaren beträgt etwa 50 000 Dalton. Wenn daher eine Faser mit einer Porendurchlässigkeit von 30 000 Dalton angewandt wird, treten niedermolekulare, nicht an Protein gebundene Chemikalien, wie Glukose, Natrium, Kalium, Harnstoff, Kreatinin, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> usw. in der gleichen Konzentration wie im Blut in das Ultrafiltrat über. Die Durchgangsgeschwindigkeit der Flüssigkeit durch das interstitielle Gewebe ist ausreichend groß, daß ein Metabolismus der Chemikalien durch das interstitielle Gewebe nicht zu einer deutlichen Abnahme der Konzentration an Glukose oder anderen Chemikalien führt. Jüngere Untersuchungen zeigen, daß Fließgeschwindigkeiten zwischen etwa 20 bis 500 µl/h für diesen Zweck annehmbar sind.

Eine erste Ausführungsform der Kapillarfiltrationsvorrichtung 10 nach der Erfindung ist in den Fig. 1 und 1a angegeben. Allgemein umfaßt die Vorrichtung 10 ein Filter 11, bestehend aus einer oder mehreren Filterfasern 16, die mit einem Leitrohr 12, das als Mittel zum Sammeln der Ultrafiltratsflüssigkeit dient, die durch das Filter 11 aus dem Äußeren des Körpers austritt, verbunden sind. Das Leitungsrohr 12 besteht aus einem kurzen Abschnitt 13 aus Silicon oder Polyurethan, der geeignet ist ins Innere des Körpers zu ragen und einem längeren Abschnitt 14 aus Polyvinylchlorid (PVC), der geeignet

ist, sich nach dem Äußeren des Körpers hin zu erstrecken. Ein starres Metallrohr 15 mit einer verhältnismäßig kurzen Länge erstreckt sich innerhalb des Silicon-Rohrabschnitts 13 und des PVC-Rohrabschnitts 14 an ihrer Verbindung und dient dazu, zu ermöglichen, daß die Silicon- und PVC-Rohrabschnitte heiß miteinander versiegelt werden, ohne daß das Volumen der Rohre bzw. des Schlauchs zusammenfällt.

Wie in Figur 1a deutlich zu sehen ist, besteht bei einer Konfiguration das Filter 11 aus drei länglichen Ultrafiltrationsfasern 16 in Form von Hohlröhren. Eine alternative Ausführungsform nach der Erfindung ist in Fig. 1b gezeigt und umfaßt eine Filterkonfiguration 11' aus zwei länglichen Ultrafiltrationsfasern 16 deren Enden mit Hilfe eines Klebemittels im Inneren des Rohrabschnitts 13 befestigt sind unter Bildung einer Schleife.

Diese alternative Konfiguration macht den implantierten Teil der Vorrichtung kürzer und erhöht daher die Akzeptanz durch den Patienten. Die Schleifenkonfiguration hält auch die Fasern leicht voneinander entfernt und erhöht daher die Oberfläche, die dem Gewebe ausgesetzt ist. Die Fasern 16 sind an ihren proximalen Enden mit Hilfe eines Klebemittels im Inneren des Lumens des Rohrabschnitts 13 befestigt.

In Fig. 1a sind bei einer länglichen Filterkonfiguration die distalen Enden der Fasern 16 miteinander verschweißt, während die proximalen Enden mit dem Lumen des Rohrabschnitts 13 durch ein Epoxy- oder Polyurethanklebmittel verbunden sind. Eine Manschette 17 ist um den Siliconrohrabschnitt 13 an der Verbindung der Fasern 16 mit dem Rohrabschnitt 13 befestigt. Der Zweck der Manschette 17 besteht darin, zu ermöglichen, daß Gewebe in die Manschette wächst und einen Durchgang für Bakterien durch die Haut um die Vorrichtung herum verhindert und auch als Verankerungsmittel, um die Vorrichtung nach Entfernung der Naht im Körper festzuhalten. Die Manschette 17 besteht vorzugsweise aus einem Material das das Einwachsen von Fibroblast und Fasergewebe erleichtert. Geeignete Materialien sind Dacron, PTFE und texturiertes Polyurethan.

Der Zweck der Silicon-(oder Polyurethan-) und PVC-Abschnitte des Rohrs besteht darin, daß es sich gezeigt hat, daß sich Siliconschläuche besser mit der Manschette 17 und den Fasern 16 verbinden lassen als PVC-Schläuche und eine bessere Bioverträglichkeit der Vorrichtung in dem Körper ergeben. Der PVC-Schlauch ist bevorzugt für den Rest des Führungsrohrs, da er ausreichend starr ist, so daß er unter negativem Druck während der Anwendung nicht zusammenfällt, während er auch eine gute Flexibilität und geringe Permeabilität für Luft besitzt, wenn er unter Vakuum steht. Er dient auch als Pumpsegment für eine Rollpumpe, die ein Verfahren zur Erzeugung eines Vakuums zur Entfernung der Flüssigkeit darstellt.

Am proximalen Ende des Schlauchabschnitts 14 befindet sich eine 4,6 µm (18 gauge) Hohnadel 19 und eine Lagerbüchse 20, die dazu dienen, das Ultrafiltrat von dem Führungsrohr in ein geeignetes Reservoir oder eine chemische Analysiervorrichtung zu führen.

Ein negativer Druck zur Entfernung der Ultrafiltratsflüssigkeit kann erreicht werden durch Evakuieren der Luft aus dem Führungsschlauch 12 mit einer Spritze (Fig. 2) oder einem vorher evakuierten starren Behälter, wie einem "Vacutainer"-Rohr. Wahlweise kann die Flüssigkeit entfernt werden durch Einsetzen eines Segments des Schlauchabschnitts 14 in eine Rollpumpe 21, wie in Fig. 8 angegeben, die die Flüssigkeit in ein Reservoir 21



oder in eine chemische Analysevorrichtung pumpt. Eine geeignete Rollpumpe für diesen Zweck ist eine peristaltische Rollpumpe, wie sie hergestellt wird von Corted, Inc. of Medina, New York. Diese Pumpe erzeugt ein Vakuum von über 931 mbar (700 mm Hg). Für den ambulanten Krankenhauspatienten oder für die Anwendung zu Hause ist jedoch ein Abzugssystem, das nur auf Vakuum beruht, bevorzugt, da die Notwendigkeit von Pumpen und eine damit verbundene Kraftzufuhr, wie elektrische Batterien vermieden wird.

Bei hohen negativen Drücken ( $-400$  bis  $-1000$  mbar ( $-300$  bis  $-750$  mm Hg)) entfernt die Vorrichtung etwa 10 Volumina/Gas/Volumen/Flüssigkeit aus dem subkutanen Raum. Es hat sich bei Tierversuchen mit dieser Vorrichtung gezeigt, daß, wenn das Lumen des Leitungsrohrs 12 ausreichend klein ist, die Ultrafiltratflüssigkeit, die durch das Rohr hindurchgeht, in Form einzelner Tropfen vorliegt, die von Luft getrennt werden. Ein Rohr mit einem Durchmesser von weniger als etwa 0,29 mm (0,115 inch) sollte für diesen Zweck geeignet sein, während ein innerer Durchmesser von 0,114 bis 0,14 mm (0,045 bis 0,055 inch) bevorzugt ist. Dieses Phänomen ist nützlich bei Untersuchungen der Leitungszeit der Flüssigkeitsproben auf der Grundlage ihrer Lage innerhalb der Länge des Rohrs. Außerdem beschleunigt Gas den Durchgang von Flüssigkeitsproben durch das Leitungsrohr.

Eine Sammelvorrichtung für Flüssigkeit ist in Fig. 2 gezeigt, die ein Vakuum liefert zur Entfernung des Filtrats und die Trennung von Flüssigkeitsproben in dem Leitungsrohr 12 aufrecht erhält. Mit Hilfe einer mathematischen Analyse kann später das Verhältnis zwischen der Zeit und der Lage der Probe am Ende der Verwendung des Kollektors bestimmt werden. Wie in Fig. 2 gezeigt, umfaßt der Kollektor 22 eine Spirale aus einem flexiblen Kunststoff 23 mit einem Lager 25, das die Nadel 19 an einem Ende aufnimmt und einer Injektions-/Entnahmeöffnung 26 am äußeren Ende. Das Lager 25 und die Öffnung 26 sind nach bekannter Weise aufgebaut. Der Schlauch 26 ist auf einer Schicht eines transparenten Klebebands 28 aufgerollt und an der anderen Seite mit einer anderen Schicht Klebeband bedeckt. Das Band stabilisiert den Schlauch und verringert den Durchgang von Luft in den Schlauch. Wenn der Kollektor mit dem Leitungsrohr 12 durch Einsetzen der Nadel 19 in das Lager 25 verbunden ist, kann der Kollektor mit einer Spritze 30 über die Öffnung 26 evakuiert werden, um einen negativen Druck zum Abziehen der Flüssigkeit zu erzeugen. Wenn der Kollektor 22 gefüllt ist, kann er entfernt und durch einen neuen Kollektor ersetzt werden, Proben der Ultrafiltration können aus dem Kollektor entnommen werden durch die Injektionsöffnung 26.

Die Beziehung zwischen der Lage der Probe innerhalb des schlangenförmig aufgerollten Schlauchs 23 und der Zeit hängt ab von dem Verfahren der Vakuumerzeugung. Wenn eine Rollpumpe an dem Schlauchabschnitt 14 bei offenem Ausgang 26 angewandt wird, ist der negative Druck gleichmäßig über die Zeit. Das führt zu einer linearen Beziehung zwischen der Probenstellung und der Zeit. Wenn die einzige Quelle des negativen Drucks im Evakuieren der Luft aus dem aufgewickelten Schlauch besteht, nimmt der Vakuumdruck mit der Zeit ab. Die kleinen Flüssigkeitsproben werden schneller gesammelt, wenn der Kollektor zunächst angeschlossen und evakuiert wird und langsamer, wenn das Vakuum logarithmisch über die Zeit abnimmt. Die Beziehung zwischen Zeit und Probenlage kann jedoch

mathematisch bestimmt werden.

Zwei unterschiedliche Arten von Ultrafiltrationsfasern wurden an Labortieren untersucht. Die erste Art waren Polyacrylnitril (PAN) AN-69-Fasern, wie sie in klinischen Filterdialysatoren von Rhone Poulenc Industries, Frankreich verwendet werden. Diese Fasern besitzen homogene Wände mit einem Molekulargewichtsschnitt 30 000 Dalton und eine Filtrationsgeschwindigkeit von  $20 \text{ ml/h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mm Hg}$ . Die zweite Art von Fasern, die untersucht wurden, sind P-100 Polysulfonfasern der Amicon Corporation of Danvers, MA. Die Amicon-Sulfonfasern kommen in verschiedenen Dimensionen mit unterschiedlichen Molekulargewichtsschnitten vor. Diese Fasern besitzen eine poröse, dünne, 1 bis 2  $\mu\text{m}$  dicke Haut auf der luminalen (innere) Seite der Fasern und eine poröse rauhe Außenseite. Aufgrund der Probleme des Brechens bei den Amicon-Sulfonfasern nach der Implantation sind die PAN-Fasern bevorzugt. Festere Polysulfonfasern als die Amicon-Polysulfonfasern, die früher benutzt wurden, und Fasern mit einer glatten äußeren Haut werden hergestellt von A/G Technology Corporation of Needham, MA. Es wird angenommen, daß andere Arten von Polymerhohlfasern ebenfalls angewandt werden können, wie z. B. Polypropylen- oder Polycarbonatfasern.

Vorzugsweise sollte der Molekulargewichtsschnitt der Faser weniger als etwa 300 000 Dalton betragen, um Fibrinogenproteinmoleküle von dem Ultrafiltrat auszuschließen, was andererseits eine Klumpenbildung in dem Leitungsschlauch fördern würde. Wenn ein optisches Überwachungssystem zur Messung der Glukose angewandt wird, sollte der Molekulargewichtsschnitt weniger als etwa 60 000 Dalton betragen, um Hämoglobin von dem Ultrafiltrat auszuschließen. Da das Molekulargewicht von Glukose etwa 180 beträgt, kann der Molekulargewichtsschnitt der Faser so klein wie 1000 bis 2000 Dalton sein, ohne den Durchgang der Glukose durch die Faser negativ zu beeinflussen. Bei Molekulargewichtsschnitten von 30 000 bis 50 000 Dalton können jedoch andere Moleküle, wie Harnsäure, Vitamin B<sub>12</sub>, Insulin usw. in dem Filtrat gemessen werden. Ein Molekulargewichtsschnitt im Bereich von 30 000 bis 50 000 Dalton ist aus diesem Grunde geeignet.

Auf dem Gebiet der Blutfiltration ist es bekannt, daß, wenn Proteine durch eine Membran ausgeschlossen werden, Schichten von Protein sich auf der Blutseite der Membran bilden und den Durchfluß der Flüssigkeit verringern. Die Stabilität der Geschwindigkeit der Flüssigkeitsentfernung für die bekannten Vorrichtungen betrug 3 bis 29 Tage von der Implantation an. In den interstitiellen Körperzwischenräumen dient das Lymphsystem zur Entfernung von überschüssigem Protein aus der Umgebung um die Fasern und hält die Durchflußgeschwindigkeit des Filtrats konstant.

Die Anzahl, Größe und Länge der Fasern kann auch innerhalb bestimmter Grenzen variieren. Z. B. wurde bei Polysulfonfasern aufgrund deren Dicke nur eine Faser angewandt. Wenn wesentlich dünnere Fasern, wie die PAN-Fasern verwendet werden, ist es möglich, die Anzahl der Fasern, die angewandt werden, zu erhöhen, um die Fließgeschwindigkeit des Ultrafiltrats zu erhöhen und es noch zu ermöglichen, daß die Fasern über eine Hohlnadel subkutan implantiert werden. Es wurden Polysulfonfasern mit Längen von etwa 20 bis 25 cm verwendet. Für die PAN-Fasern hat es sich gezeigt, daß eine Länge von 17 cm annehmbare Fließgeschwindigkeiten ergibt. Es ist auch möglich, die Konfiguration des Filters von Hohlfasern zu anderen Konfigurationen, wie

flachen Polymermembranen 16, wie sie in Fig. 9 gezeigt sind, zu verändern, die zusammen geklebt oder auf andere Weise entlang des Randes miteinander verbunden sind, um zweiseitige Membranfilter zu ergeben.

Die Fließgeschwindigkeit des Ultrafiltrats hängt von einer Anzahl Faktoren ab, einschließlich der Größe und Konfiguration des Filters und der Stärke des angelegten Vakuums. Die erforderliche Größe der Ultrafiltratprobe für ein bestimmtes Bestimmungsverfahren bestimmt die gewünschte Durchflußgeschwindigkeit und das Vakuum. In einem gewissen Maß hängen die Faktoren ihrerseits davon ab, ob die Vorrichtung zu Hause zur periodischen Glukoseüberwachung oder zur kontinuierlichen Überwachung im Krankenhaus angewandt wird. Da die meisten Glukoseanalyseverfahren eine Probengröße von mindestens 5 µl erfordern und da eine kontinuierliche Glukoseüberwachung für stationäre Patienten, verbunden mit einer automatischen Insulininfusion es erforderlich macht, mindestens alle 15 min Proben zu sammeln, ist es vorgesehen, daß (in diesem Falle) die minimale Durchflußgeschwindigkeit 20 µl/h beträgt.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung wurde erfolgreich in vivo bis zu 39 Tagen an diabetischen Hunden getestet. Glukosegehalte in dem Ultrafiltrat wurden mit Glukosegehalten im Venenblut verglichen und stimmten sehr gut überein. Die Fig. 3 und 4 sind Diagramme, die die Abhängigkeit zwischen Blutglukose und Filtratglukosegehalten zeigen, wie sie bei zwei Versuchshunden unter Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung erhalten wurde. Bei beiden Versuchen wurden PAN-Fasern als Filtermedium angewandt. Filtratflüssigkeitsproben wurden über 1 1/2 Stunden-Intervalle gesammelt. Die Blutproben wurden entweder am Ende der Filtratsammelzeit oder mitten während der Sammelzeit entnommen. Die Glukose wurde mit Hilfe von Blutglukoseteststreifen und einem Reflektometer bestimmt. Die Regressionsanalyse von Glukose im Blut und im Ultrafiltrat ergab Korrelationskoeffizienten von  $r=0,840$  bis  $0,878$ ,  $p=0,000$ .

Ein Verfahren des Einsatzes einer erfindungsgemäßen Vorrichtung für eine Langzeitüberwachung von Blutzucker bei einem Patienten wird folgendermaßen durchgeführt. Zwei kleine Skalpelleinschnitte in einem Abstand, der ungefähr der Länge der Fasern entspricht, werden in der Haut 31 eines lokal anästhesierten Patienten an einer geeigneten subkutanen Stelle, wie am Bein, der Gesäßbacke, der Bauchdecke oder dem Arm des Patienten angebracht. Eine hohle Einführungsnaht 31 wird durch den proximalen Einschnitt (Fig. 5) vorwärts geschoben und durch das subkutane Gewebe geführt, bis das distale Nadelende aus der Haut durch den distalen Einschnitt austritt (Fig. 6). Der Faserfilterteil 11 der Vorrichtung 10 wird dann in das Innere der Hohl-nadel 32 eingeführt, bis die Muffe 17 das proximale Ende der Nadel erreicht. Wenn die Nadel herausgezogen wird, befindet sich das distale Ende der Muffe nahe der Haut.

Wenn die Fasern einer stärkeren Beanspruchung nicht gewachsen sind, kann es sein, daß es nicht möglich ist, sie direkt in die Hohl-nadel 32 einzuführen. Es kann jedoch eine Nylonschlinge an dem distalen Ende der Fasern befestigt werden und ein Nahtfaden an der Schlinge befestigt werden, um beim Vorwärtstreiben der Fasern in der Hohl-nadel zu helfen. Während die Vorrichtung 10 an der Stelle festgehalten wird, wird die Nadel dann aus der Haut von dem distalen Einschnitt aus herausgezogen, wobei die Fasern, die Muffe und der distale Teil des Leitungsschlauchs in dem subkutanen Gewebe implantiert werden (Fig. 7). Wenn die Fasern

einmal implantiert sind, können das Nahtmaterial und die Schlaufe abgeschnitten und entfernt werden. Eine Hautnaht hilft den Einschnitt über der Muffe zu schließen, auf ähnliche Weise wie für peritoneale Tenckhoff-Katheder. Diese Naht wird entfernt, nachdem sich die Lage der Muffe stabilisiert hat durch Einwachsen von faserigem Gewebe in die Muffe.

Ein alternatives Einsetzverfahren ist für die in Figur 1b gezeigte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit schlingenförmigen PAN-Fasern und einer solchen Muffe möglich, die es erlaubt, die Vorrichtung ins Innere einer 2,8 µm (11 gauge) dicken, 8 cm langen Hohl-nadel einzuführen. Bei dieser Ausführungsform wird die Nadel subkutan durch einen einzigen kleinen Einschnitt vorwärts bewegt. Nach vollständigem Eindringen in das subkutane Gewebe wird die Nadel entfernt, während die Vorrichtung an ihrer Stelle bleibt.

Nach der Implantation nach einem der oben beschriebenen Verfahren wird ein Vakuum erzeugende Kraft auf den Leitungsschlauch ausgeübt, entweder mit Hilfe einer Rollpumpe oder durch Evakuieren der Luft im Inneren eines Probenkollektors mit einer Spritze (Fig. 2). Dann beginnt Flüssigkeit aus den Blutkapillaren im Bereich um die Fasern durch Konvektion und Filterwirkung in die Fasern einzudringen. Die Ultrafiltratflüssigkeit fließt durch den Hohlraum im Inneren der Fasern und in den Leitungsschlauch, um außerhalb des Körpers in dem Kollektor 22 gesammelt zu werden. Das Sammeln des Ultrafiltrats zur Messung des Glukosegehalts kann nahezu mit jedem üblichen bekanntem Verfahren zur Messung der Glukosekonzentration in einer Flüssigkeit durchgeführt werden. Wenn eine verhältnismäßig geringe Häufigkeit der Probenentnahme erwünscht ist, wie bei Anwendungen zu Hause, können Standardteststreifen für Glukose angewandt werden. Bei diesen Meßverfahren wird das Ultrafiltrat auf einen Papierteststreifen, enthaltend Glukoseoxidase und einen Chromophor aufgebracht. Die Geschwindigkeit der Farbänderung des Teststreifens ist eine Funktion der Glukosekonzentration und wird gemessen durch Transmissionspektrophotometrie mit einem Reflektometer. In Krankenhäuser können kompliziertere Meßvorrichtungen zur Verfügung stehen, wie automatische Glukoseanalysatoren unter Anwendung von spektrophotometrischen oder elektrokatalytischen Analyseverfahren und diese können daher angewandt werden.

Die Erfindung, die anhand der Zeichnungen beispielhaft beschrieben wurde, kann z. B. auch vorteilhaft angewandt werden zur Überwachung einer ganzen Reihe physiologischer Variablen entweder zu Hause oder im Krankenhaus. Die klinische Überwachung kann für viele Variablen durchgeführt werden. Bei diesen Überwachungen können einzelne Moduln für jede Variable zur Verfügung gestellt werden. Der Arzt kann bestimmen, welche Variablen gemessen werden sollen und die entsprechenden Moduln können in das Flüssigkeit-abziehende System eingebaut werden. Um die Gefahr des Zurückfließens von Luft in den Schlauch zu vermeiden, so wie den Eintritt von in der Luft vorhandenen Bakterien, ist es vorgesehen, daß ein bakteriologisches Filter angewandt wird, um nur gefilterte Luft in das System eintreten zu lassen.

Um eine automatische kontinuierliche Analyse von Blutzucker in dem Filtrat zu ermöglichen, kann eine Vorrichtung entwickelt werden, um die Glukosekonzentration der filtrierten Flüssigkeit zu messen. Eine solche Vorrichtung ist sowohl für die Anwendung zu Hause, als auch in der Klinik geeignet. In einer solchen Vor-



richtung kann eine Rollpumpe angewandt werden, um kontinuierlich die Flüssigkeit aus der Faser oder dem Sammelreservoir abzuziehen. Bei Patienten im kritischen Zustand kann das Kapillarultrafiltrat direkt in eine Analysevorrichtung geführt werden zur Echtzeit-Glukoseüberwachung. Für den stationären Patienten, der nicht an's Bett gefesselt ist, kann die Flüssigkeit in dem Reservoir gesammelt und in beliebigen Intervallen analysiert werden, um die Entwicklung der Glukosegehalte zu überwachen (recent history of glucose levels). Diese Information kann elektronisch auf ein Computerprogramm zur Datenverarbeitung übertragen werden. Für die Anwendung zu Hause kann der Patient die Möglichkeit der manuellen Untersuchung der letzten Probe haben oder das Reservoir kann entfernt und in einen Glukoseanalysator gegeben werden, den der Patient mit nach Hause bekommen hat, wodurch er nicht nur den derzeitigen Glukosegehalt erfährt, sondern auch die Entwicklung der Glukosegehalte seit der letzten Analyse oder wahlweise kann der Patient die Probenkollektoren zum Arzt bringen für eine automatische Untersuchung. Sowohl zu Hause als auch in der ärztlichen Praxis kann die Information elektronisch festgehalten werden zur Übertragung der Daten des Patienten auf einen Computer. Die vorliegende Erfindung liefert wesentlich mehr Informationen über die chemischen Veränderungen des Patienten als je bisher durch Blutentnahme aus der Vene oder der Fingerkuppe möglich war. Diese verstärkte Information erlaubt eine bessere Behandlung und Steuerung vieler klinischer Zustände.

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

Nummer:  
Int. Cl. 4:  
Anmeldetag:  
Offenlegungstag:

38 06 008  
A 61 M 1/34  
25. Februar 1988  
8. September 1988

3806008

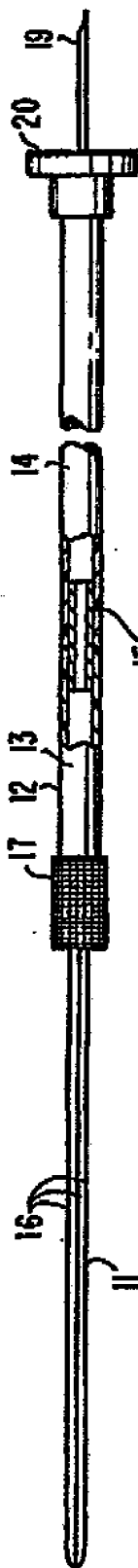


Fig. 1

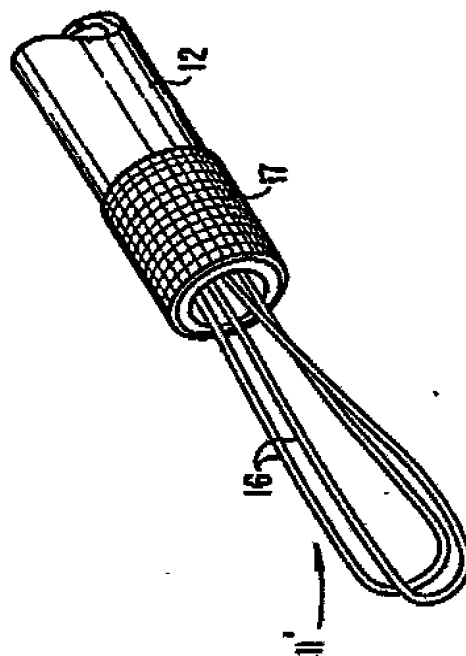


Fig. 1b

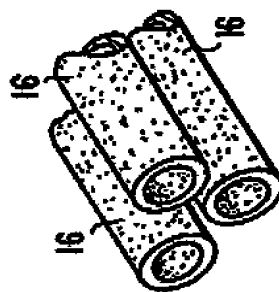


Fig. 1a

25-02-88

1A-62 373

28

3806008

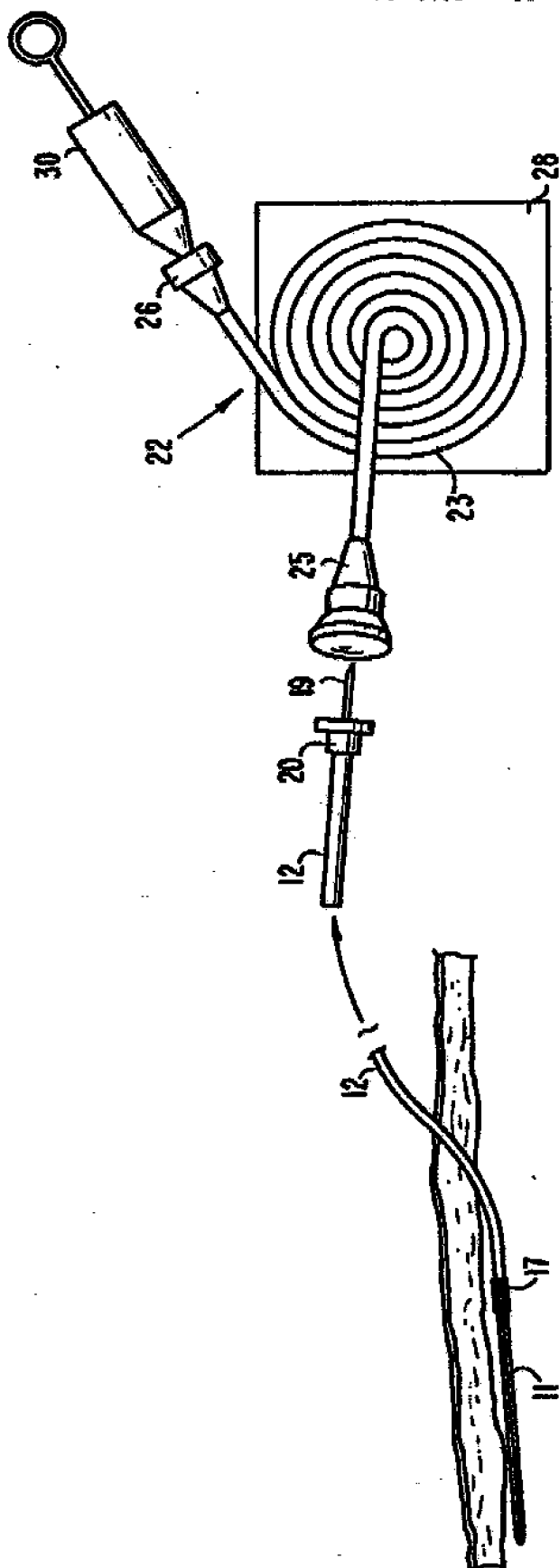
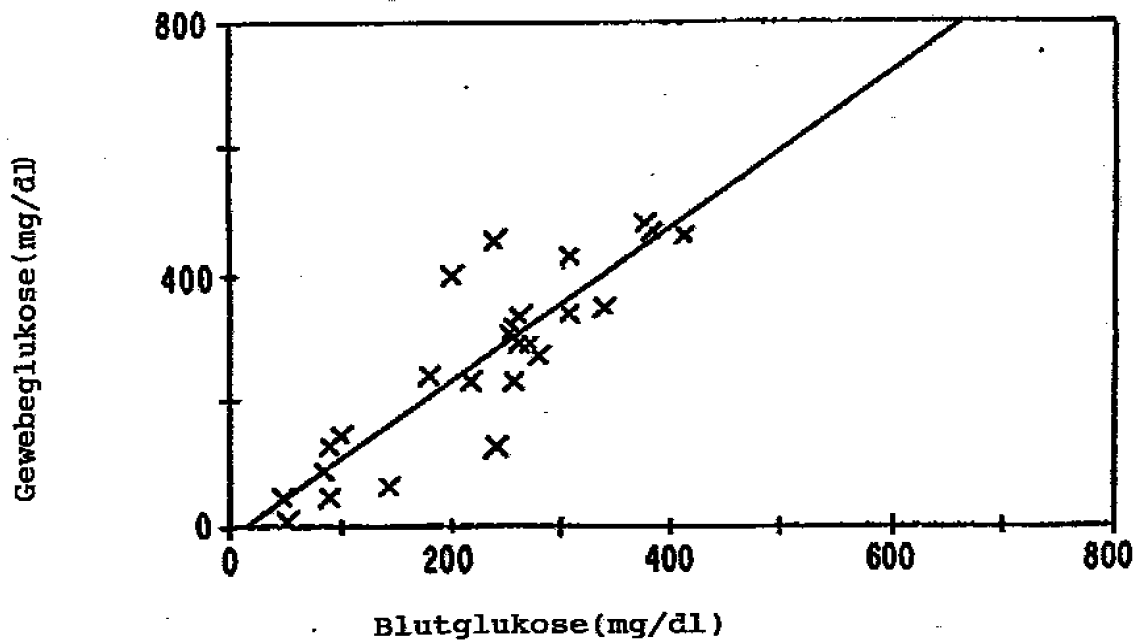


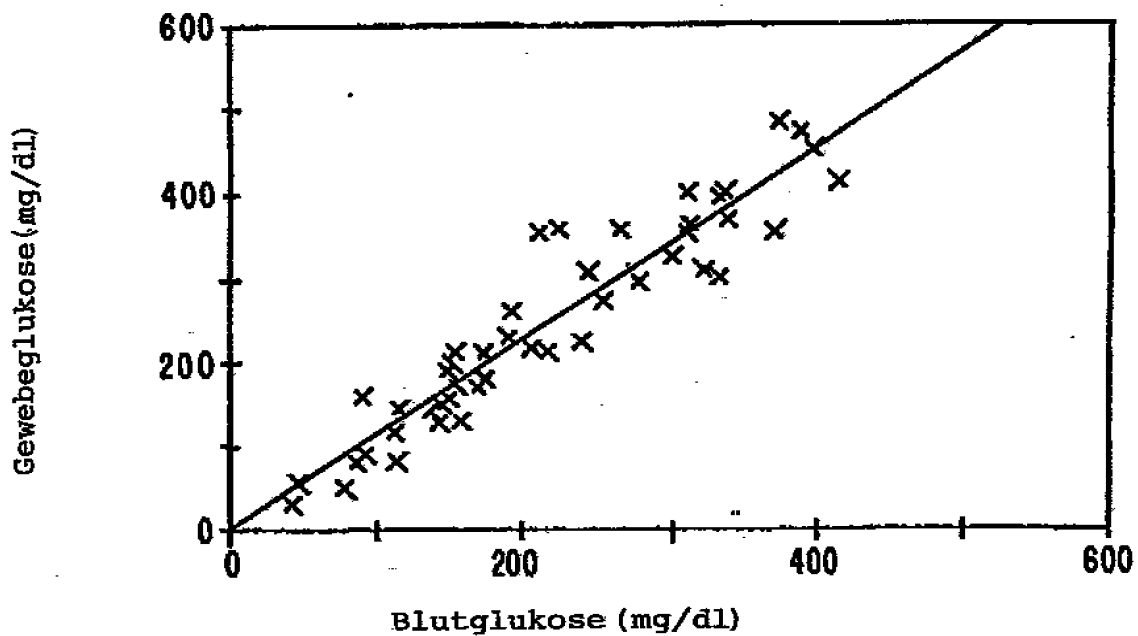
Fig. 2

3806008

1A-62 373



**Fig.3**



**Fig.4**

3806008

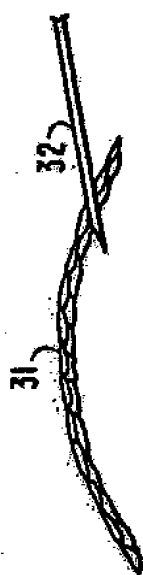


Fig. 5

1A-62 373



Fig. 6

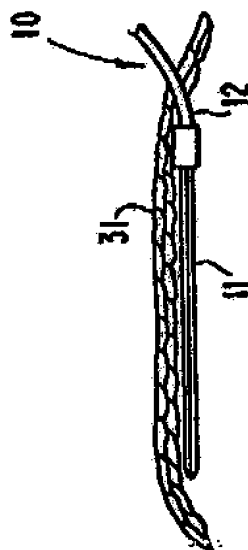


Fig. 7

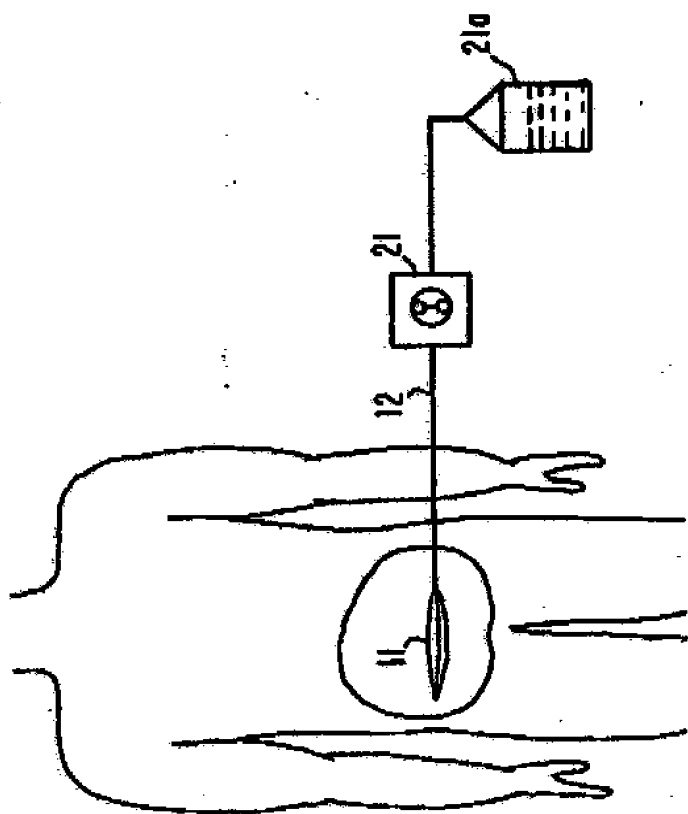


Fig. 8

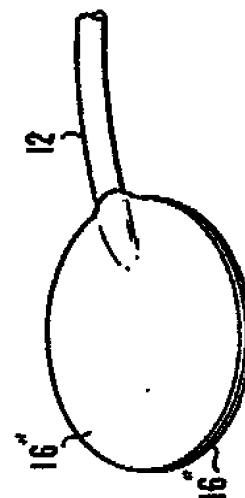


Fig. 9